



Title	肝障害時におけるプリン・ヌクレオチド代謝に関する研究
Author(s)	埴平, 五郎
Citation	大阪大学, 1968, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29865
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	埴 平 五 郎 はね ひら ご ろう
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1 5 5 5 号
学位授与の日付	昭 和 43 年 11 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	肝障害時におけるプリン・ヌクレオチド代謝に関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 阿 部 裕 (副査) 教 授 坂 本 幸 哉 教 授 西 川 光 夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

核酸及びヌクレオチドは、肝組織中に多量含まれ生体内代謝に種々の重要な役割を演じている。従って、肝障害が起ると核酸及びヌクレオチドの変化を来し、これが体内代謝に重大な影響を与えることが推測される。

これらの異常の詳細を明らかにすることは、肝障害の病態を把握するために重要なことと考えられる。肝障害時のピリミジン・ヌクレオチド代謝異常に関してはすでに鎌田の報告があり、肝障害があれば特異な変化を来すことが認められた。しかし、プリン・ヌクレオチドに関しては、尚殆んど知られていない。

そこで著者は肝障害時における肝プリン・ヌクレオチド量及び、その代謝動態の変化につき検討を行った。

〔材料および方法〕

- 1) 実験動物には、ウイスター系雄性ラット (体重170~240g) を用い、オリエンタル固型飼料 (MF 飼育用) にて飼育した。
- 2) 急性 ccl_4 障害は20% ccl_4 オリーブ油溶液、体重 Kg 当り 10 ml を大腿部皮下1回注射し、惹起した。
- 3) 慢性 ccl_4 肝障害は Morrione 法により ccl_4 を週2回、3ヶ月間吸入せしめて惹起した。
- 4) ラットは、断頭出血後、可及的速やかに肝臓を摘出し計量、以後の実験に供した。尚、実験は 4°C で行なった。
- 5) 酸溶性ヌクレオチドの分離測定。

摘出肝より過塩素酸にてヌクレオチドを抽出し、Dowex 1×8 (蟻酸型 200~400 mesh) を用い

Hurlbert らの gradient elution 法によりヌクレオチドを分離した。分離せるヌクレオチドは Beckman model D. U. 分光光度計を用い 275m μ 及び 260m μ の吸光度比および紫外部吸収曲線により同定した。

6) 核酸の分離は Schmidt-Thannhauser 法を用い、RNA 定量はオルシン反応によった。

7) アイソトープ実験

I) ^{14}C -AICA (^{14}C -5-Amino-4-imidazolecarboxamide), ^{14}C -AICA (1mc/g) 生理的食塩水溶液をラッテに体重 100g 当り 1.5 μc 宛、腹腔内注射し、経時的に屠殺、肝ヌクレオチド、核酸を分離、各々の放射能を測定した。

II) ^{14}C -1-Glycine (64mc/g)

ラッテ体重 100g 当り 10 μc を腹腔内注射し ^{14}C -AICA と同様測定した。

III) 放射能の測定

放射能は direct counting method により Nuclear chicago 社製 gas flow counter で測定し、比放射能及び全放射能/分であらわした。

8) 肝 RNase 活性の測定

Anfinsen らの方法により PH 5.0 にて測定した。

9) 実験に供したラッテ肝は、すべて組織学的検索を行なった。

〔実験成績〕

1) 急性 ccl_4 障害時の肝ヌクレオチド量

I) ラッテに ccl_4 を注射し、6, 24, 48 および 64 時間後に屠殺し、肝ヌクレオチド量をみると、アデニン・ヌクレオチド量は急性障害肝では一般に減少し、障害 24 時間後で最も著しい低値を示した。グアニン・ヌクレオチド量は健常に比し明らかな差を認めなかった。

II) ^{14}C -AICA の肝プリン・ヌクレオチド及び RNA へのとりこみ ^{14}C -AICA をラッテの腹腔内注射後、肝 AMP. GMP. IMP の比放射能は何れも 1 時間後高値を示し、3 時間後減少した。従って本実験においては ^{14}C -AICA のとりこみは、注射後 1 時間後の値を比較した。 ccl_4 注射後の比放射能を比較すると AMP. GMP. 及び IMP 共に健常ラッテに比し著しい高値を示した。又、肝 RNA へのとりこみも健常時に比して高値を示した。

III) ^{14}C -1-Glycine の肝ヌクレオチド及び RNA へのとりこみ。 ccl_4 障害 24 時間後では、全放射能、比放射能共に高値を示した。

IV) 肝 RNase 活性も障害 24 時間後、健常肝に比して高値を示し ($P < 0.01$)、48 時間後では更にその差は著明となった。

2) 慢性 ccl_4 障害時の肝ヌクレオチド量。

I) アデニン及びグアニン・ヌクレオチド共に減少傾向を示した。それぞれの分画をみると、アデニン系では、AMP は減少 ($0.02 < P < 0.05$) AMP, ATP, は明らかな差がなく、グアニン系では、GMP, GDP は殆んど不変、GTP の減少 ($0.001 < P < 0.01$) を認めた。又 IMP も減少した。

II) ^{14}C -AICA の肝ヌクレオチドへのとりこみ。 ^{14}C -AICA 腹腔内注射後 1 時間の肝ヌクレオチドへのとりこみを健常ラッテと比較すると、AMP の比放射能は低値で、GMP の比放射能は、健

常値に比し高値を示した。IMP は健常値との間に差がなかった。

Ⅲ) ^{14}C -Glycine の肝ヌクレオチドへのとりこみ。AMP, GMP, 及び IMP の比放射能はいずれも健常値に比し低値を示した。

〔総括〕

I) 急性 ccl_4 障害肝では、アデニン・ヌクレオチドは一般に減少傾向を示し、組織学的に肝細胞障害の最も著しい24時間後には低下が最も著明であった。尚グアニン・ヌクレオチド量の変化は明らかでなかった。

II) 慢性 ccl_4 障害肝のアデニン・ヌクレオチド及びグアニン・ヌクレオチドは共に減少した。

Ⅲ) ^{14}C -AICA, ^{14}C -Glycine を用いプリン・ヌクレオチドの代謝動態を検索し、急性肝障害時には肝壊死の最も著明な時期にプリン・ヌクレオチドの合成は著しく亢進し、また同時に肝 RNase 活性も高値を示すことを認め、急性肝障害極期には、プリン・ヌクレオチド及び核酸の代謝亢進を推測した。

Ⅳ) 慢性障害時には、プリン・ヌクレオチドの de novo 合成過程に障害の存在すると考えられる成績を得た。

論文の審査結果の要旨

著者は肝障害時における肝プリン・ヌクレオチドの量的変化および代謝動態につき検討を行ない、急性および慢性障害における代謝様相は明らかに異なり、急性肝障害極期にはプリン・ヌクレオチドの代謝回転は亢進し慢性障害ではその合成が障害されると考えられる成績を得た。本研究は肝疾患の病態解明の一助となるものと思われる。